

科研进展

福建省 1997 年医药卫生科研进展

福建省卫生厅科教处 (350003) 陈咏锋

(一) 预防医学

1. 福建省畲族人口健康素质抽样调查 全国畲族人口 63.46 万 (90 年全国人口普查), 主要分布于福建、浙江等省, 福建省境内 34.9 万。为了摸清我省畲族人口的基本健康状况, 儿童体格发育状况等, 福建省畲族人口健康素质抽样调查领导小组办公室组织有关学科的医学专家进行了“畲族人口健康素质抽样调查”。以分层整群抽样原则抽取福安穆云、漳浦赤岭、上杭官庄乡定点入户调查 22535 人, 调查率 97.6%, 在霞浦县开展遗传病线索调查 49721, 调查资料通过了专家 LQAS 法的检查验收, 调查获得: 畲族儿童生长发育情况; 畲族儿童先天畸形和残疾发病情况; 畲族智残及遗传病发病情况; 畲族成人体质、家庭结构、经济状况、健康状况; 畲族遗传多态性资料。调查结果反映了当前畲族人口的健康状况, 为制订今后对畲族人民的各项政策, 提高人口健康素质, 提供了科学依据。

2. 福建省 14 个县市胃癌高、中、低发区化学因素的研究 福建医科大学和福建省地质勘察技术院等单位对本省 14 个县、市胃癌高、中、低发区环境地质、地球化学、饮水及致突变性进行研究, 首次明确了我省胃癌高中低发区的地理分布和地质前景。地球化学以高发区 Fe、Co、Ni、V 的缺乏与 Hg、Au 异常富集为特征, 其中 Fe、Co 协同抑制胃癌高发有明显作用, 而 Hg、Au 协同诱发胃癌。大量水质调查发现饮水类型、饮水污染与胃癌高发有联系。453 份不同人群血清微量元素测定提示健康人与胃癌病人的 Zn、Cu、Se 及 Cu/Zn 比值有明显差异。

3. 气单胞菌诊断噬菌体研究

福建省卫生防疫站经过四年多的实验研究, 在国内率先研制成功气单胞菌诊断噬菌体, 对大

量实验室保存菌株和现场初分离株的应用诊断试验结果表明, 该组诊断噬菌体敏感性高 (阳性诊断率 82~85%), 特异性强 (对属外菌的交叉裂解率低于 1.5%), 出结果快 (只需 8~10 小时), 性能稳定 (4℃ 可保存 6 个月以上), 方法简便, 容易操作, 经济实用, 达到国内先进水平。

4. 闽东南沿海居民碘营养状况流行病学调查与地方性甲状腺肿病因的研究 福建省卫生防疫站对我省闽东南 18 个县 (市、区) 居民, 8~10 岁儿童及新生儿的碘营养状况进行调查, 以 PPS 法抽样测定尿碘水平, 开展脐带血 TSH 测定及智力测定。结果提示: 18 个县市甲肿率在 16.44~41.08%, 尿碘水平低于 100ug/L, 脐带血 TSH > 5mIU/L, 有不同程度的碘营养不足。提示沿海地区居民在高碘情况下还存在碘营养低状况, 为我省提供了补碘的科学依据。该研究方法已在我省 62 个县、市开展, 为各级政府制定防治方案提供了依据。

5. 福建省消灭恶性疟防治策略与效果研究 福建省卫生防疫站等单位针对 60 年代后叶福建疟疾大流行的状况开展了本研究。在国内首先用数学模型测算出嗜人按蚊传播恶性疟为中华按蚊的 18.8 倍, 系统观察了嗜人按蚊和中华按蚊的生态习性, 从流行病学角度定性判定嗜人按蚊是本省恶性疟的主要传媒。改既往以治疗病人为主, 为以杀虫媒为主的综合性防治措施。据嗜人按蚊家栖习性, 采用 DDT 室内滞留喷洒, 或用溴氰菊酯浸泡蚊帐等有效措施灭蚊, 均能有效地杀灭嗜人按蚊, 自 1984 年连续 11 年后期管理监测血检发热者 170 万例和健康居民 13 万, 均未发现恶性疟病例, 至 1994 年末再捕到嗜人按蚊, 达到全省消灭恶性疟。同时研究成果还在一定程度上推动了全国对嗜人按蚊地理分布、生态习性、传疟作用和防制的研究, 起到较好的社

会效益和经济效益。

6. 消灭脊髓灰质炎试点免疫策略研究 福建省卫生防疫站选择我省莆田市脊灰高发区为试点, 经4年系统研究, 提出消灭“脊灰”免疫策略, 提出强化疫苗对象<4岁是可行的。试点区试点前后发病率下降87.39%, 1995年试点区无“脊灰”野毒株的存在, 15岁以下AFP报告发病率1.8/10万(国家要求>1.0/10万), AFP双份粪便采集合格率93.3%(国家要求80%)。

(二) 临床医学

1. 肝豆状核变性基因突变特征基因诊断及早期干预治疗的研究 福建医科大学附属第一医院等采用多种分子生物学技术, 研究我国肝豆状核变性(WD)基因的突变特征, 建立早期基因诊断的新方法, 取得了一系列进展: 首次报道了中国人WD基因内部及其毗邻的四个STR的多态分布并进行了中西方人群的比较; 在国际上首次对中国人WD基因进行了3~20号外显子的突变检测, 构建出第一幅中国人WD基因突变的分布图; 首次在国内报道了8、12、16号外显子是中国人WD基因突变的三个热区; 发现了国际上未报道过的8个新的错义突变和9个新多态; 率先在国内建立以PCR为基础的AMP-FLP单体型连锁分析方法, 并建立了一套适合我国国情的灵敏、简便、快速的基因诊断新方法体系, 经目前国内最大宗的40个WD家系的临床应用, 证实该方法体系准确、可靠; 在国内率先开展对症状前WD患者进行早期干预治疗的研究, 随访2~3年, 取得良好疗效, 并认为锌剂为首选药物。本研究具有推广应用价值。

2. 苯中毒致急性再生障碍性贫血的分型治疗、预后的研究 福建医科大学附属第二医院等对42例苯中毒致急性再生障碍性贫血(AAA)患者进行苯接触史调查、临床特征、发病机制、临床分型的研究。采用骨髓涂片2500~5000个细胞分析法, 对42例苯中毒AAA的造血状况进行分析, 设计急性重型再障的分级评分分类法, 把苯中毒引起的急性重型再障分为A、B两组。A组骨髓储备力差, 雄激素治疗无效; 而B组骨髓储备力较好, 用雄激素为主治疗

取得良好疗效, 经长期随访, 发现远期疗效亦十分理想, 极少复发。这打破了传统认为雄激素对急性重型再障无效的旧观念, 为苯中毒致急性重型再障的治疗提出一种简便、有效的治疗方法。

3. 高血压左心室肥厚研究 福建医科大学附属第一医院从临床和实验角度对高血压左心室肥厚的发生及逆转机制进行系列研究, 认为高血压是致左心室肥厚的重要因素, 但不是唯一因素。肯定了多种降压药均有消退左室肥厚作用, 首报卡托普利即使小剂量长期应用既无明显降压, 也可逆转左心室肥厚, 且可减低心肌组织去甲肾上腺素, 从而提出了卡托普利具有“抗交感神经”作用。发现卡托普利治疗逆转左室肥厚伴有心肌组织羟脯氨酸含量较少, 证明卡托普利可减少心肌胶原成份。认为左室肥厚具有较高的心律失常发生率, 与其心肌缺血和冠脉储备减少有关。认为夜间血压是否下降可以作为预测患者高血压和左心室肥厚严重程度的指标。本研究达国内先进水平。

4. 负荷超声心动图及其对早期冠心病的诊断价值研究 福建医科大学附属协和医院开展的本研究探讨了多巴酚丁胺负荷试验过程中血流动力学、心肌代谢及心肌机械收缩功能的变化规律及机理, 并在临床上应用多巴酚丁胺——阿托品联合负荷试验, 检测负荷超声心动图对单支轻度冠脉病变的冠心病患者早期诊断价值, 研究提示单用多巴酚丁胺负荷试验敏感性为59.1%, 加用阿托品后敏感性可提高至77.3%, 而特异性均为94.6%。

5. 高血压病人的预后研究 福建医科大学附属第一医院对我省安溪和永春县防治点的临界高血压病人进行17年随访, 提示高血压主要并发症为脑血管事件, 死因主要是脑血管意外, 随访期间临界高血压病人有60%进展为高血压病, 主要死因也是脑卒中。对伴左室肥厚患者进行心电图分析提示: T波倒置, 左室劳损Ptfv1发生脑血管病并发症比正常人高2~6倍。本研究持续时间长, 其结果对高血压防治有参考价值, 达国内先进水平。

6. 急性心肌梗塞患者早期(两周)运动负荷试验的临床研究 泉州市第一医院

参考国外经验开展有选择性早期(病后两周),限制性活动治疗急性心梗,即活动后靶心率达到75%,或出现胸痛,ST段压低 $\geq 1\text{mv}$,或下肢极度疲乏无力,改匀速运动2分钟后停止,共观察22例,结果康复时间缩短,住院费用降低,收到较好的社会和经济效益,达国内先进水平。

7. 特殊类型嗜铬细胞瘤的临床研究

福建省立医院将60例嗜铬细胞瘤中儿童、双侧、恶性嗜铬细胞瘤统称特殊类型嗜铬细胞瘤,并分别总结出临床特点,有的国内尚未见报道,本研究对临床工作有指导意义。

8. 翼状赘肉超微结构与临床研究 福建医科大学附属第一医院应用HU-12A透射电镜对14例翼状赘肉标本进行超微结构研究,并进行临床研究。在国内率先提示了赘肉的部分发病机制——超微结构的病理改变。提出了翼状赘肉的病理过程不只是单一的增生或变性过程,而是一个不断增生且又不断继发性变性的过程。在国内首先探索应用和报道了翼状赘肉切除角膜上皮移植术(34例),该技术使创面上皮细胞迅速完成愈合,以阻止结膜血管抵达角膜,从而建立了一道防止赘肉术后复发的屏障,使翼状赘肉术后的复发率从传统的10.5%降到20%。

9. 口腔粘性放线菌胞壁成分与致病机制的关系 福建医科大学附属协和医院选择原型菌及其含不同菌毛类型的三种突变株为实验对象:用简易醋酸正染法48小时电镜观察细菌菌毛,发现I型菌毛较II型菌毛短;粘附和共凝集实验发现I型菌毛主要调节细菌吸附于硬组织,参与牙菌斑形成,II型菌毛主要参与牙菌斑成熟。化学成分分析揭示有菌毛的致病菌胞壁极性氨基酸所占的比例远高于无菌毛的非致病菌147,推测有菌毛菌其表面疏水性强,使其能排斥水分子,更易于吸附到组织表面产生致病性。通过对胞壁肽聚糖侧链氨基酸含量的测定,发现突变株肽聚糖三维空间结构的变化影响其抗原性,进而影响其致病能力。提示氨基酸的组成不同以及疏水性差异在其致病性中的不同作用。简易醋酸正染法观察菌毛避免了过去方法耗时长、操作复杂的缺点。本研究从形态学、功能、化学组成、理化性质等方面对口腔粘性放线菌进行了

全面、系统的研究,有较高的学术水平。

10. 原发性青光眼的临床系列研究

福建省立医院从青光眼的发病机理、早期诊断及治疗方面作了系列研究,在国内首先应用红外线瞳孔测试仪检测原发性青光眼传入性瞳孔反应障碍来判断患眼的病变程度,为原发性青光眼的早期诊断提供了一项客观的检测指标。

11. 激光治疗头颈部血管瘤的临床应用

福建省立医院应用激光治疗多种耳鼻咽喉科疾病共3267例,取得较好疗效。其中应用激光治疗机通过腔内照射治疗头颈部血管瘤234例,治愈率74.4%,总有效率达95.7%。采用分期多次激光照射加适当外科处理头颈部巨大蔓状血管瘤、颈静脉球体瘤等,为临床治疗巨大血管瘤总结出7种治疗方法。为推动激光新技术在我省地市县医院的应用起了重要作用。

(三) 基础医学

1. 富集、分离酒精性肝硬化高表达基因 福建省立医院等利用从酒精诱导大鼠肝硬化组织中分离提取的mRNA,建立了cDNA文库,并用正常大鼠肝组织的mRNA对肝硬化组织的cDNA文库进行差式杂交,获得90个具有插入片段的克隆,经序列分析,结果发现其中一克隆为未报道序列,暂命名为E251。利用已知的E251序列,自行设计扩增引物,运用RT-PCR技术,从人体肝组织中分离人体的同源序列,经Northern分析发现人体肝硬化组织中有2倍于正常肝组织的基因。提示E251基因可能是与慢性酒精性肝病、肝硬化有关的基因,为揭示酒精性肝硬化的发病机理提供进一步的研究线索,为临床诊断酒精性肝硬化提供一个新的检测指标。本研究达国际水平。

2. 抗人Ig轻链系列单抗的研究 福建医科大学、协和医院采用多发性骨髓瘤患者尿中提纯的游离K或λ轻链作免疫原应用鼠-鼠杂交瘤技术建立能稳定分泌抗人免疫球蛋白轻链单抗的杂交瘤细胞株,制备单抗16株,并获得3株抗人Ig游离λ链共同抗原的单抗。本研究为轻链病的诊断及骨髓瘤患者轻链亚型的测定提供了诊断试剂,还可用于分析Ig分子结构和功能,所制备的单抗已初步应用于临床。

3. *Duchenne* 型肌营养不良症细胞膜冷冻断裂电镜技术的研究 福建医科大学附属第一医院等采用冷冻断裂电镜技术对 4 例 DMD 骨骼肌细胞标本及 2 例正常标本, 按冷冻蚀刻法操作程序制成复型膜, 分别计算质膜的 E 面和 P 面膜蛋白颗粒数, 结果表明正常组和 DMD 组的 E 面膜蛋白颗粒比 P 面少, DMD 组和正常组比, 其 E 面和 P 面的膜蛋白颗粒均明显减少。还对 5 例 DMD 患者的红细胞膜和 3 例正常红细胞膜蛋白颗粒的观察, 结果表明 DMD 红细胞膜与上述肌细胞膜的蛋白颗粒变化基本相似。本研究对膜内部结构变化的探讨为本病的“膜缺陷”学说又增加了佐证; 本研究提示 DMD 红细胞膜与肌细胞膜的蛋白颗粒变化基本相似, 从而建立的红细胞冷冻断裂电镜技术对诊断 DMD 患者及其基因携带者具有取样方便, 快捷等优点。

4. *nm23* 基因在恶性肿瘤中的表达及其预后意义 福建医科大学附属协和医院应用 *nm23*/NDP 多克隆抗体对临床上常见的乳腺癌等及其转移淋巴结病理切片进行免疫组化与 DNA 图像分析技术研究。阐明了 *nm23* 基因蛋白表达与大肠癌、胃癌等浸润、转移等生物行为的关系, 研究了 *nm23* 基因表达与乳腺癌、胃肠道恶性肿瘤患者预后的关系。提示 *nm23* 基因是一种多效性基因, 在不同组织发生的恶性肿瘤中发挥不同的调控作用。

5. 针刺对雌性恒河猴垂体—卵巢轴功能影响的实验研究 福建中医学院、福建省计划生育科学技术研究所针刺为手段、研究针刺对雌性恒河猴垂体性腺系统的影响, 首次揭示了针刺对生殖内分泌的抑制效应, 为针刺在抗生育方面提供了研究新思路。

(四) 其它

1. *HLA - DPB1 PCR - RFLP* 分型系统的建立和验证的研究 福建省血液病研究所根据 *HLA - DPB1* 基因区多态性的特点, 建立了一种聚合酶链反应限制性片段长度多态性 *PCR - RFLP*; *HLA - DPB1* 分型系统, 设计了三种计算机程序使内切酶选择酶切反应格局分析、*DPB1* 基因型的确定均由计算机完成, 获得极为

优异的分型, 分辨率达 97.6%, 优于国际推荐的 *PCR - SSO* 分型系统的分辨率 (81.7%), 且具有自我扩充分型能力, 是 *HLA - DPB1* 分型系统的重要突破。分型系统具有实验方法简单、快捷、对设备和实验条件要求不高等特点。通过用此方法对 18 例骨髓移植供者进行配型, 证明它对开展异基因骨髓移植, 外周血干细胞移植及其他器官移植有较高的实用价值, 此研究达国际先进水平。

2. *131I - MIBG* 受体显像定性定位诊断嗜络细胞瘤 福建医科大学附属第一医院采用核素受体显像技术, 从分子水平定性定位诊断嗜络细胞瘤。研究表明本法具有很高的灵敏度和特异性, 17 例诊断为嗜络细胞瘤者, 全部得到手术病理证实。特别对临床疑难的异位、恶性嗜络细胞病转移灶, 均能作出准确定性、定位诊断, 并于国内首次提出心肌不显影可作为诊断嗜络细胞瘤的辅助诊断依据的新见解。

3. 核素直肠—门脉显像方法及临床价值的研究 福建省立医院应用无创伤性 $^{99m}\text{Tc} - \text{MIBI}$ 直肠给药, 显示门脉的血流情况, 通过计算机处理得出门静脉、肝脏、心脏的测定 *H/L* 和 *SL* 值的定量分析指标, 有助于准确了解门体分流情况; 为诊断门脉高压症提供了早期手段, 对判断病情、疗效控制和估计预后具有重要价值; 在国内首次应用心得安进行治疗肝硬化食道静脉曲张出血前后监测, 取得门脉状况值。

4. 彩色多普勒血流显像在阴囊内疾病诊断中的价值 福建医科大学附属协和医院对阴囊内疾病在 B 超诊断基础上, 深入进行彩色多普勒诊断研究, 观察了 72 例正常阴囊内各血管的解剖结构及血流灌注情况, 研究了 80 例阴囊内病变的声像及血流动力学的改变, 通过病理及临床其他检查结果对照, 彩超诊断符合率达 92.5%。接近国外报告。结果表明: (1) 彩超可作为阴囊内急症诊断首选手段, 可鉴别急性睾丸扭转、外伤等病; (2) 能发现精索静脉曲张亚临床型, 并对静脉结扎疗效进行评价; (3) 对睾丸内肿块性质鉴别也有一定价值。本研究达国内先进水平。

5. 珍珠口疮冲剂的实验研究 福建中医学院开展的本项目在自拟的 (下转第 4 页)

HSV-TK 转入 HCC 细胞,并接着输注 GCV 可作为 HCC 的基因治疗途径。国内戈凯等亦观察到类似结果。

2. 保护正常细胞

对化疗的骨髓抑制,基因治疗提供了一条解决途径。将多药耐药基因(MDR1)导入骨髓干细胞,此基因产物是一种跨膜 P-糖蛋白,是一种能量依赖性的药物外运泵,能将包括化疗药物在内的多种胞内物质“驱逐”至胞外,因此使细胞获得抗药表型。有人试用二氢叶酸还原酶基因转染干细胞使之抗氨甲喋呤。将集落刺激因子基因导入骨髓细胞中,以刺激化疗所抑制的骨髓细胞生成血细胞。

为研究转染耐药基因后对造血干细胞的保护作用,陈卫红等以脂质体为载体,把二氢叶酸还原酶突变的对氨甲喋呤(MTX)耐药的基因转染到小鼠造血干细胞,再输回至小鼠体内后,对小鼠进行为期 9 周的大剂量 MTX 化疗。转染 MTX 耐药基因组小鼠化疗前后的粒细胞总数体重均较稳定,而未转染基因组小鼠的粒细胞总数及体重呈明显下降($P < 0.05$)。小鼠存活率在转染基因组较对照组有明显提高。从小鼠脾脏提取 DNA,经 PCR 扩增后,证实转染基因组有耐药基因的高效表达。此实验为肿瘤患者在大剂量化疗时

保护造血功能,提高化疗疗效的实验研究和临床应用,提供有参考价值的资料。

Stephen 将 MDR1 导入肝细胞中,以增加肝脏对化疗的耐受性。Zhen 等用逆转录病毒介导的 MDR1 反义 RNA 可以明显抑制人肝癌细胞的多向耐药性。Ribozyme 是一类具有 RNA 内切酶活性的 RNA 分子,可以定点切割 RNA 靶分子,有人用 MDR1 特异性 Ribozyme 可以逆转肝癌细胞耐药性,使耐药肝癌细胞对抗癌药的敏感性增加近 700 倍,MDR1 mRNA 水平明显下降,P-糖蛋白表达也明显减少。有人在体外用逆转录病毒介导的 MDR1 特异 Ribozyme 成功地抑制了 MDR1 表达,阻断了 P-糖蛋白合成,逆转了肝癌细胞的耐药性。

参 考 文 献

- 1 樊代明等.中华医学杂志 1995;75(12):716
- 2 Laird AD et al.Cancer Res 1994;54:4224
- 3 Long L et al.Cancer Res 1995;55:1006
- 4 Wands J et al.Nature 1991;350:429
- 5 Keneth E et al.Surgery 1994;116:197
- 6 Xu GW et al.Hepatologe 1996;24(5):1264
- 7 冯学胜等.中华肿瘤杂志 1995;17(3):167
- 8 袁爱力等.中华内科杂志 1997;(1):47

(收稿:1998-04-03)

(上接第 17 页)原有汤剂具清热解毒、燥湿敛疮,生肌止痛功效基础上改为颗粒冲剂,冲水溶解及含服,便于患者服用。通过工艺、质标等研究提示工艺基本合理可行、质量可控,药效学试验具显著的抗炎、止痛、止血及体外抑菌作用,并能促进口腔粘膜溃疡的愈合,毒性试验表明无明显毒性。

6. 福建省医药卫生科研成果数据库 福建省卫生防疫站等以通用情报检索软件 CDS/ISIS V3.0 版本为平台收录福建省医药卫生科研成果 893 项建成数据库,每个成果有 25 个登录项,覆盖时间为 1979~1996 年,具有检索速度快、检索途径多、支持变长字段、完成有关统计分析和进行国际标准 ISO-2709 数据库格式转换等优点。该数据库可全面反映我省医药卫生科研成果全部内容,经近一年运行检索,性能稳定、使用方便,对开展全省医药卫生科研成果检索、促进科研工作均有实用价值,达到省内先进水平。

(收稿:1998-07-10)